UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1956 — N° 137

SÉRUM ANTI-THYROIDIEN et SÉRUM ANTI-SURRÉNAL

Étude Expérimentale chez le Rat

Travail du Laboratoire de Pathologie Générale et Expérimentale

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 25 juillet 1956

PAR

Georges BALOUET

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine
Interne provisoire des Hôpitaux de Bordeaux
Lauréat des Hôpitaux de Bordeaux
Préparateur à la Faculté
Diplômé de Médecine Tropicale

Né à Maureillas (Pyrénées-Orientales), le 9 Février 1932.

Examinateurs de la Thèse

MM. SARIC, Professeur ..... *Président*
BONNIN, Professeur ..... *Juges*
MOUSTARDIER, Professeur ..... *Juges*
RIVIÈRE (J.), Agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, Rue Teulère
—
1956

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542728_0047

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1956 — N° 137

SÉRUM ANTI-THYROIDIEN et SÉRUM ANTI-SURRÉNAL

Étude Expérimentale chez le Rat

Travail du Laboratoire de Pathologie Générale et Expérimentale

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 25 juillet 1956

PAR

Georges BALOUET

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine
Interne provisoire des Hôpitaux de Bordeaux
Lauréat des Hôpitaux de Bordeaux
Préparateur à la Faculté
Diplômé de Médecine Tropicale

Né à Maureillas (Pyrénées-Orientales), le 9 Février 1932.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Examinateurs de la Thèse

MM. SARIC, Professeur ..... *Président*
BONNIN, Professeur ..... *Juges*
MOUSTARDIER, Professeur ..... *Juges*
RIVIÈRE (J.), Agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, Rue Teulère

1956

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. Dupérié, Chelle, G. Portmann.
DOYEN : M. Sigalas. — **ASSESSEUR** : M. Tayeau.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. A. Mandoul, Andérodias, Rocher, Lande, Duvergey, Carles, Leuret Mauriac, Charrier, Dubreuil, Cruchet, Perrens, Beauvieux, Creyx

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	De Grailly
—	Broustet
Clinique chirurgicale	Papin
—	Massé
Clinique d'accouchements	M. Rivière
Clinique gynécologique	Magendie
Anatomie pathologique et microscopie clinique	N.
Anatomie	Dufour
Anatomie générale et histologie	Mayer
Hygiène et Clinique de la tuberculose	Piéchaud
Médecine légale et médecine du travail	Dervillée
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	Reboul
Chimie	Mesnard
Matière médicale	J. Golse
Pharmacie	Vitte
Physiologie	Fabre
Clinique médicale des maladies des enfants	Fontan
Zoologie et parasitologie	Sigalas

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	Saric
Clinique ophtalmologique	Bessière
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	Pouyanne
Clinique médicale et des maladies infectieuses	Aubertin
Chimie biologique et médicale	Tayeau
Physique médicale et pharmaceutique	Piffault
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	Bonnin
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Joulia
Clinique des maladies des voies urinaires	Darget
Clinique des maladies nerveuses et mentales	Delmas-Marsalet
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	G. Portmann
Toxicologie et hygiène appliquée	Castagnou
Clinique odonto-stomatologique	Dubecq
Botanique et cryptogamie	Girard
Thérapeutique	F.-J. Traissac
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Dubarry
Carcinologie	Lachapèle

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. Blanquet (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. Mahon (Obstétrique), Pautrizel (Parasitologie), Mlle Rougier (Physiologie), M. Moustardier (Bactériologie)
M. Cazaux (Pharmacie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie pathologique	Léger
Anatomie	Rigaud
—	Cabanie
Biochimie médicale	Neuzil
Pathologie expérimentale	Faure

	MM.
Physique médicale	Duhamel
Pharmacie (1re Section)	R. Golse
—	Romain
Pharmacie (2e Section)	Masquelier
—	Quilichini

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. Stoll (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Médecine générale	Bergouignan
—	Leng-Lévy
—	Moretti
—	Lavignolle
—	Martin-Dupont
—	David-Chaussé
—	J. Rivière
Chirurgie générale	Laumonier
—	Chavannaz
—	Villar
—	Tingaud
—	Depaulis
—	Darmaillacq

	MM.
Obstétrique	Chastrusse
—	Faugère
Ophtalmologie	Corcelle
Oto-rhino-laryngologie	Despons
—	M. Portmann
Dermatologie et syphiligraphie	Le Coulant
Pédiatrie et puériculture	Verger
Médecine légale et médecine du travail	L'Epée
Odonto-stomatologie	Benoit
Urologie	Lange
Neurologie et psychiatrie	Blanc
Pneumo-phtisiologie	Fréour

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	Laumonier
Accouchements	Chastrusse
—	Faugère
Puériculture	Verger
—	Péry
Législation pharmaceutique	Coustou
Cryptogamie	Laubie
Obstétricie sociale	Mahon
Organographie et physiologie végétale	Tempère
Chimie biologique analytique	Marquevielle
Chimie analytique	Babin
Pathologie chirurgicale	Villar
—	Chavannaz
—	Tingaud
—	Darmaillacq
—	Laporte

	MM.
Zoologie pharmaceutique	Bailenger
Physiologie	Benelli
Toxicologie et Hygiène	Mlle Larcebau
Phytopharmacie	Cortesi
Droit médical international	Auby
Médecine légale	L'Epée
Séméiologie médicale	Lavignolle
Séméiologie chirurgicale	Depaulis
Embryologie	Stoll
Pathologie médicale	Bergouignan
—	Lévy
—	Moretti
—	David-Chaussé
—	Rivière
—	Martin-Dupont

Le Secrétaire principal de la Faculté : Gayraud.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

A MES PARENTS

En témoignage de mon amour et de ma reconnaissance.

A MA FEMME ET A MON FILS

Avec tout mon amour.

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS MES PARENTS

A MONSIEUR ANDRÉ MAREZ

Pour tout ce que je lui dois.

A TOUS MES AMIS

A MES CAMARADES DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE ET EXPÉRIMENTALE

A M. le Médecin Général de 2e Classe

P. LAHILLONNE

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et de la France d'Outre-Mer
Médecin des Hôpitaux Maritimes
Commandeur de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945
Officier du Mérite Maritime

A M. le Médecin en Chef de 1re Classe CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et de la France d'Outre-Mer
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur BONNIN

Professeur de Médecine Tropicale
et Clinique des Maladies Exotiques
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction Publique
Chevalier du Mérite Maritime

Monsieur le Professeur G. MOUSTARDIER

Médecin des Hôpitaux Coloniaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Médaille de la Résistance Française
Médaille de la France Libre
Chevalier du Mérite Maritime
Médaille des Epidémies
Officier d'Académie

Sentiments respectueux.

Monsieur le Docteur J. RIVIÈRE

Agrégé de Médecine Générale
Médecin Assistant des Hôpitaux

En trois ans de travail de laboratoire à vos côtés, nous n'avons cessé de profiter de votre exemple, de vos conseils. Inspirateur et guide de ce travail, nous vous devons une reconnaissance que le temps n'effacera pas. Puissions-nous rester fidèle à la voie que vous nous avez montrée.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur SARIC

Professeur de Pathologie Générale et Expérimentale
Médecin des Hôpitaux
Officier de l'Instruction Publique

Mon cher Maître,

Vous nous avez fait l'honneur de nous accueillir dans votre laboratoire comme Préparateur, et d'accepter de présider cette thèse. Au laboratoire comme dans les hôpitaux, vous n'avez cessé de nous prodiguer votre enseignement, vos conseils. Veuillez en être ici très respectueusement remercié.

INTRODUCTION

L'étude des sérums anti-tissulaires, relativement récente et encore toute expérimentale, nous paraît d'emblée devoir être située sur le terrain de l'immuno-sérologie ; de telles substances, quelles que soient les modalités de leur préparation, ne sont que des immuns-protéines qui doivent leur action à leur spécificité.

Une telle étude se rattache donc, d'assez loin il est vrai et par toute une série d'étapes, aux travaux princeps que METCHNIKOFF entreprit dès 1883 et que BORDET reprit à son compte en 1900 : préparation d'hémolysine obtenue en immunisant un lapin par des érythrocites de cobaye (33). Et c'est en passant par la préparation du sérum cyto-toxique anti-réticulo-endothélial (A.C.S.) de BOGOMOLETZ (1924) que l'on arrive à la notion de sérothérapie anti-tissulaire, source de très nombreux travaux.

De toute façon, quel que soit le tissu choisi et les techniques de préparation de ces sérums, deux notions sont essentielles :

1° la notion de *spécificité*, d'espèce et d'organe ;

2° les réactions générales d'*immunité* et le conflit antigène-anticorps.

Ceci explique l'extension des sérums anti-réticulo-cytotoxiques aux divers sérums anti-organes : nous ne rappellerons que les sérums anti-reins et leur utilisation pour la production expérimentale de néphroses lipoïdiques chez le rat (travaux de KAVELTI en particulier : l'action *in vivo*

des anticorps créés par immunisation des rats est responsable des lésions cliniques et histologiques constatées) (18), ou celle de sérums anti-cerveau dans la réalisation d'encéphalomyélites aigues chez le singe (17) (KABAT, WOLF, BEZER). Nos sérums anti-hormonaux sont de la même source.

Aussi, lorsque M. le Professeur Agrégé RIVIÈRE nous confia, il y a deux ans, une étude expérimentale sur les sérums anti-thyroïdiens et anti-surrénaux chez le rat, nos premières et alors seules sources furent les travaux effectués à Bordeaux sur les sérums réticulo-cyto-toxiques : fabrication d'un sérum anti-placenta humain, variante du sérum de BOGOMOLETZ, préparé par le Docteur RIVIÈRE sous la direction de M. le Professeur AUBERTIN, techniques et résultats étant consignés dans la thèse de RIBEYRE (33).

Notre technique de préparation est bâtie sur le même principe et l'expérience nous a montré que ces techniques étaient valables, sous réserve d'une adaptation au matériel employé.

Nos buts étaient donc :

1° de *fabriquer* des sérums « anti-hormonaux » par injection au lapin d'extraits glandulaires de rats ;

2° de *vérifier* la réalité de l'existence des anticorps, et, ultérieurement d'étudier leur action sur le rat, en particulier au point de vue de la fonction des glandes. Ce sont donc à des anti-corps anti-tissulaires que nous avons à faire : le terme a d'ailleurs déjà été utilisé par O.-M. LILIEN (25).

Deux points nous paraissent devoir être précisés dès maintenant :

1. Le *terme de sérums anti-hormonaux*, et en particulier anti-thyroïdiens a déjà été utilisé pour désigner les substances protéiques que le sérum sanguin normal, et surtout celui des animaux thyréoprives, peut contenir : substances dont l'action anti-thyroïdienne paraît évidente, même sur

le plan clinique, à certains (Van de Velde) (36), substances dénommées « Hormone contra-thyroïdienne » par Kin (20), et qui de toute façon, ne sont pas des anticorps expérimentalement créés.

2. D'autre part, notre sérum contient des anticorps qui n'ont aucun rapport avec les « *anti-hormones* », terme très différent et qui désigne des substances, d'ailleurs hypothétiques, apparaissant lors de traitements prolongés par certaines hormones, en particulier hypophysaires : ces anticorps sérologiques n'auraient, d'après Bauer (5) qu'une spécificité très relative : de toute façon, Rosen et Marine (34), Leathem (23), en soulignant la nature protéique des extraits responsables, dénient aux anticorps anti-thyroïdiens toute action physiologique.

Nous voudrions répondre aussi, dès maintenant, à une objection que nous nous sommes d'ailleurs faite : est-il possible de préparer des anticorps anti-hormone thyroïdienne, ou anti-hormone surrénale, c'est-à-dire correspondant à des antigènes qui ne sont, comme la thyroxine, que des protéines de poids moléculaire faible, ou mieux encore, comme les produits surrénaux, que des stéroïdes ou des dérivés d'acides aminés ? Nous répondrons à ceci que la notion classique, selon laquelle seules les protéines à poids moléculaire élevé pouvaient se comporter comme des antigènes, est quelque peu dépassée actuellement : il est généralement admis que de très nombreux corps chimiques, de structure quelconque, peuvent être responsables de l'apparition d'anticorps, dans certaines conditions. Nous répondrons surtout que nos anticorps ne sont pas des anticorps « anti-hormonaux », mais des anticorps anti-tissulaires, correspondant à des extraits glandulaires totaux : les sérums obtenus ne correspondent pas à tel ou tel composant des hormones thyroïdiennes ou surrénales, mais à l'ensemble des produits que contient le parenchyme glandulaire normal du rat.

Nous nous sommes d'ailleurs attachés dans notre travail à prouver l'action et la spécificité des anticorps obtenus ; ultérieurement, nous avons tenté d'apprécier leur retentissement sur la thyroïde et la surrénale.

Nous diviserons notre étude en :

— Rappel des notions essentielles sur les sérums cytotoxiques.

— Techniques utilisées :

Procédés de préparation des sérums ;

Procédés de dosage ;

Expérimentation des sérums sur les rats, séparément pour chaque sérum.

— Résultats obtenus chez les rats.

Nous essaierons ensuite de discuter et d'interpréter les résultats obtenus, en confrontant les divers critères d'action.

LES SÉRUMS CYTO-TOXIQUES

Ils dérivent tous, nous l'avons dit, des théories de METCHNIKOFF : tous les sérums préparés le sont par une « charge » des animaux récepteurs avec des antigènes tissulaires riches en éléments spécifiques (cellules du système réticulo-endothélial pour BOGOMOLETZ et ses successeurs) (1-2).

C'est ainsi que nous notons :

1° *Le sérum de* BOGOMOLETZ proprement dit, dans lequel l'antigène est un mélange de moelle osseuse et de rate (pulpe splénique) humains. L'animal récepteur est le cheval (26) ;

2° *Le sérum de* STRAUS (U.S.A.) (1946) : l'antigène est toujours un mélange moelle osseuse-rate. L'animal récepteur étant le mouton (33) ;

3° *Le sérum de* CONZE (1949, France) : les antigènes sont toujours la rate et la moelle osseuse sternale, mais en proportions différentes. Le lapin sert de récepteur (12) ;

4° Le sérum de lapin anti placenta humain du Professeur AUBERTIN. C'est en élargissant la notion du spécificite d'organes que le Professeur Aubertin eut l'idée d'utiliser des antigènes hétérologues : en pratique, c'est le placenta humain qui fut choisi comme antigène. Le lapin reste l'animal récepteur.

Toutes ces préparations répondent à une définition générale des sérums cyto-toxiques. Pour BOGOMOLETZ et BARDACH (33) : « Sérum qui, par sa préparation et la qualité de

ses anticorps, des cytotoxines, substances agressives pour les cellules, a pour fonction essentielle de stimuler à faibles doses le système réticulo-endothélial qu'il inhibe à fortes doses » (4) (8).

De là découle l'importance des doses employées chez l'homme. RIBEYRE utilisait un sérum titrant 1/760 qu'il diluait le plus souvent au 1/30. Le sérum était inoculé en injections intra-dermiques, deux fois par semaine. Ces doses « faibles » visaient à produire un effet de stimulation du S.R.E. ; ceci soit par un mécanisme voisin de celui des phénomènes d'allergie, soit plutôt pour la majorité des auteurs en faisant intervenir une « réaction en chaîne », au niveau de tous les organes contenant des éléments du S.R.E. (33).

Mais les phénomènes ne sont pas obligatoirement les mêmes pour les autres sérums cyto-toxiques, non anti-réticulaires : les sérums anti-rein, par exemple, ont des effets essentiellement destructeurs. Aussi, dans l'ignorance où nous nous trouvions, au début de nos recherches, de l'efficacité de nos sérums, et cherchant non pas à stimuler des organes, mais à modifier l'équilibre endocrinien, avons-nous varié les doses, tout en conservant le même rythme d'injections.

TECHNIQUES

La technique de préparation des anti-sérums a suivi le mode général de préparation des sérums cytotoxiques.

Nous avons utilisé des organes de rats normaux, adultes (de 3 mois à un an) qui ont été injectés à des lapins.

1. Technique d'extraction.

Nous avons pris un total de 70 rats d'un poids moyen de 200 à 250 grammes qui ont été asphyxiés par le gaz d'éclairage. L'autopsie immédiate permet de prélever séparément les deux surrénales et les deux lobes thyroïdiens séparés de la trachée.

Les organes sont broyés dans un mortier stérile avec un peu de sable et une quantité de sérum physiologique d'environ 1 cc par glande, pendant 5 à 10 minutes. On laisse diffuser un quart d'heure puis on centrifuge 5 minutes à 3.000 tours. On filtre sur papier Chardin et on obtient ainsi les extraits thyroïdiens ou surrénaux. Ceux-ci sont conservés à plus 4° pour utilisation immédiate, ou lyophilisés.

2. Préparation des lapins.

Deux lapins d'environ 2 kilos à 2 kg 500 sont soumis aux injections intra-veineuses (veine marginale de l'oreille) des extraits.

Les quantités injectées sont de 0,5, 0,75, 1 et 1,5 cc à 3 jours d'intervalle. Les doses sont bien supportées par les animaux alors que des doses supérieures ont entraîné la mort de deux lapins.

8 jours après la dernière injection, les lapins sont saignés selon la méthode du professeur PAUTRIZEL : incision de la veine marginale et aspiration à la trompe à eau, technique qui permet de prélever facilement 10 cc de sang sans tuer l'animal. Les saignées sont répétées tous les 5 à 6 jours.

On laisse coaguler le sang, puis on le centrifuge 10 minutes à 3.000 tours. Le sérum décanté est lyophilisé.

Notons que l'injection de rappel de 1,5 cc de sérum a pu être pratiquée.

3° DOSAGE DES ANTI-SÉRUMS.

La technique utilisée a suivi celle de RAMON (27) modifiée par DEAN et WEBB (27) : utilisation de quantités constantes d'anti-corps et de quantités décroissantes d'antigènes. Pour éviter le phénomène de zone, nous avons fait en même temps des dilutions d'antigènes et d'anticorps.

1° *Dix tubes* à hémolyse reçoivent des dilutions au 1/10^{e}, 1/20^{e}, 1/40^{e}, 1/80^{e}, 1/160^{e}, 1/320^{e}, 1/640^{e}, 1/1280^{e}, 1/2560^{e}, 1/5120^{e} respectivement d'antigène (extrait thyroïdien ou surrénal pur) ou d'anti-corps. On ajoute ensuite une quantité constante d'extrait ou de sérum, soit 2 gouttes par tube (0,1 cc) ;

2° La lecture est faite après 1 heure, 18 heures, 24 heures de séjour à l'étuve à 37°. Le résultat se lit sous forme d'un précipité facilement remis en solution. Le taux retenu est celui apparu dans la gamme de tubes contenant la dilution d'anticorps (cf. technique de déviation du complément). La dilution d'antigènes permet de contrôler les résultats.
En général, la zone s'étend dans les heures suivantes. Aussi le taux retenu est-il le premier apparu. En cas de taux différents dans les deux séries de tubes, nous avons retenu le taux le plus élevé ;

3° *Résultats* :

a) les sérums anti-thyroïdiens ont fourni des taux de précipitation de 1/10^{e} à 1/40^{e} (variations individuelles) ;

b) les sérums anti-surrénaux de 1/10^{e} à 1/40^{e}.

4° *Dilution des anti-sérums.*

Nous n'avons pas admis comme taux d'utilisation celui que RIBEYRE (33) utilisait pour les sérums cyto-toxiques. Les sérums précipitant à 1/10^{e} ont été dilués au 1/10^{e} (sérums anti-thyroïdiens), les sérums précipitant au 1/20^{e}, 1/40^{e} (sérums anti-surrénaux) ont été dilués davantage, 1/500^{e} en moyenne.

La dilution est faite avec du sérum physiologique isotonique à *p*H neutre, au moment de l'emploi.

4. INJECTION AU LAPIN. RAT

Les sérums ainsi préparés et dilués sont ensuite injectés au rat. Nous avons choisi pour toute notre expérimentation des rats blancs de 3 à 6 mois pesant de 200 à 250 grammes et élevés dans les conditions de vie habituelles. Température 22° à 25°, nourriture standart équilibrée, eau de boisson à volonté. Nous avons éliminé de l'alimentation des animaux le poisson qui, par un apport important d'iode, pouvait perturber nos résultats.

En raison des variations endocriniennes d'un sexe à l'autre, surtout au point de vue surrénales, nous n'avons utilisé que des rats mâles.

Deux cents animaux ont été ainsi utilisés.

Les critères que nous avons utilisés sont :

1° *L'aspect des animaux*, leur perte de poids éventuelle ;

2° *Pour un petit lot* d'animaux jeunes (1 mois), les variations de taille appréciées sur la longueur de l'animal mesuré du museau à la base de la queue ;

3° *Le test pondéral* a été pour nous un des plus important : après un délai de 1 à 3 mois, suivant les lots, les animaux sont sacrifiés (mort rapide par asphyxie au gaz d'éclairage). L'autopsie des animaux permet le prélèvement des testicules, reins, surrénales, corps thyroïde (enlevé en bloc avec la trachée et l'œsophage), et hypophyse.

Les corps thyroïdes, testicules et reins sont aussitôt fixés au Bouin, pendant que les surrénales et hypophyses le sont au formol neutre à 10 %.

Après 48 heures, décortication aussi soigneuse que possible des glandes. Lavage à l'eau, puis passage dans la série des bains histologiques :

— alcool à 90° (24 heures) ;

— alcool absolu (2 fois 12 heures) ;

— xylol (1 heure).

Les pièces sont ensuite séchées sur papier filtre et pesées soit une par une, soit lot par lot pour l'établissement de moyennes.

Nous avons fait le même travail pour des rats témoins : nous reviendrons sur les résultats obtenus.

4° *Un test complémentaire* utilisé pour les rats ayant reçu du sérum anti-thyroïdien a été la fixation de l'iode radioactif (I 131) par le corps thyroïde :

a) *Une dose* de 100 microcuries d'iode 131 diluée dans 1 cc de sérum physiologique est injectée à chaque rat. Après un délai de 24 heures, les animaux sont sacrifiés au gaz d'éclairage. Les thyroïdes sont prélevées avec la trachée.

b) *L'extraction de l'iode* 131 est obtenue par deux techniques :

— *Extraction trypsique* : le corps thyroïde, coupé en trois à quatre morceaux est broyé dans 1 cc de sérum physiologique avec un peu de sable et une pincée de trypsine (trypsine en poudre des laboratoires Choay). Le *p*H est ajusté à 7,8 par de la soude N/10. On ajoute 5 cc de sérum physiologique et on laisse 24 heures à l'étuve à 37°.

— *Extraction par la soude* : les corps thyroïdes sont laissés en contact pendant 12 heures à l'étuve à 80° avec 2 cc de soude 2 N. Cette technique, plus simple, nous a paru donner des résultats plus fidèles.

c) *Le dosage est fait* au compteur de Geiger-Muller : l'hydrolysat de chaque corps thyroïde est dilué dans 25 cc d'eau distillée. On compte le nombre de coups pour trois fois 1 cc de la dilution, et on fait la moyenne de ces résultats : X.

Le pourcentage de fixation est obtenu par comparaison avec une solution témoin contenant 100 microcuries pour 100 cc (nombre de coups Y), d'après la formule :

$$\frac{X \times 25}{Y}$$

Nous avons également apprécié la fixation pour des rats normaux témoins.

Nous avons pu réaliser ces dosages grâce à M. le Professeur Blanquet et à M. Mounier, chef de travaux pratiques à la Faculté, qui nous ont guidés de leurs conseils et nous ont fourni tout le matériel nécessaire. Nous tenons à les en remercier ici très vivement.

5° *Certaines pièces* ont également été étudiées au point de vue histologique. Les thyroïdes ont été étudiées après inclusion à la paraffine et coloration à l'hématéine-éosine.

Les surrénales ont été étudiées pour moitié à l'hématéine-éosine, pour moitié après coupes par congélation et coloration par le Noir Soudan.

Nous avons apprécié surtout les images d'hyper et d'hypofonctionnement histologique.

5. Lots de rats.

Nous avons divisé nos animaux en plusieurs lots :

1° *Pour les sérums anti-thyroïdiens*, des lots de 10 à 15 rats ont reçu pendant 1, 2 et 3 mois, au rythme de deux injections par semaine (injections sous-cutanées au niveau de la peau du dos) des doses variables de sérum :

— *doses faibles* et croissantes, de 1/10 cc pendant 15 jours
2/10 —
3/10 —
4/10 —
1/2 —

— *doses moyennes* de 1/2 cc, constantes.

— *doses fortes* de 1 cc, constantes.

Nous avons essayé de sensibiliser les résultats en faisant boire à certains lots d'animaux une solution alcoolique de propyl-thiouracile :

Propyl-thiouracile	8 gr
Alcool à 95°	700 cc
Eau Q.S.P.	1.000 cc

Un rat normal consomme environ, par jour, 100 cc de la solution obtenue en diluant 10 cc de la solution mère dans 990 cc d'eau, soit 8 mmgr de propyl-thiouracile. Ce traitement a été parfaitement bien supporté par les animaux (35).

La moitié des rats a servi au dosage de l'I. 131, l'autre moitié à l'étude histologique.

2° *Pour les sérums anti-surrénaux* : des lots de 10 à 15 rats ont reçu pendant 1, 2 et 3 mois, au même rythme que précédemment et par les mêmes voies, des doses croissantes des sérums antisurrénaux (1/10 à 5/10 de serum).

Là encore, certains rats ont absorbé la solution déjà citée de propylthiouracile.

RÉSULTATS

I. — Nous *rappellerons* d'abord la mise en série de nos rats, respectivement pour les sérums anti-surrénaux et anti-thyroïdiens.

1° *Sérums anti-thyroïdiens* :

Lot n° 1 : 20 rats	1 mois	1/10 cc	
Lot n° 2 : 15 rats	2 mois	1/10 cc	
Lot n° 3 : 10 rats	2 mois	1/10 cc	Thiouracil
Lot n° 4 : 10 rats	3 mois	1/10 cc	
Lot n° 5 : 10 rats	1 mois	1/2 cc	
Lot n° 6 : 10 rats	2 mois	1/2 cc	
Lot n° 7 : 10 rats	3 mois	1/2 cc	
Lot n° 8 : 10 rats	1 mois	1 cc	
Lot n° 9 : 10 rats	2 mois	1 cc	
Lot n° 10 : 10 rats	3 mois	1 cc	

2° *Sérums anti-surrénaux* :

Lot n° 11 : 10 rats	1 mois	1/10 cc	
Lot n° 12 : 10 rats	2 mois	1/10 cc	
Lot n° 13 : 20 rats	2 mois	1/10 cc	Thiouracil
Lot n° 14 : 25 rats	3 mois	1/10 cc	

II. — *Les résultats* seront étudiés en fonction des différents critères que nous avons énumérés :

1. *L'état général* des animaux : Dans l'ensemble, le traitement a été parfaitement supporté. Seuls quelques rats (5 en tout) sont morts en début d'expérimentation, au bout

de 8 à 15 jours. Tous ces animaux appartenaient aux lots soumis aux doses faibles. Leur autopsie n'a rien révélé de particulier.

Nous avons noté, chez environ 1 rat sur 10, la formation de petits nodules sous-cutanés aux points d'injections : ces nodules disparaissaient généralement ; un seul cependant a évolué vers la suppuration.

En fin de traitement, l'état général est dans l'ensemble conservé ; seuls les rats ayant reçu du propylthiouracil montrent des signes de vieillissement précoce (chute des poils, asthénie) qui semblent pouvoir être rapportés aux anti-thyroïdiens de synthèse (35).

2. Un petit lot de 15 *animaux*, jeunes (1 mois en début d'expérimentation) reçut du sérum anti-thyroïdien à doses faibles. On mesura en début et en fin d'expérience le poids et la taille des animaux par rapport à ceux d'animaux témoins du même âge : nous n'avons trouvé aucune modification de la croissance pondérale ou staturale.

3. Les *pesées* effectuées sur les différents organes nous ont donné les résultats suivants (les chiffres sont les moyennes des poids obtenus pour un lot donné ; certains poids intermédiaires sont ceux d'animaux soustraits du lot en cours d'expérience : (1)

Lot n° 1. — Sérum anti-thyroïdien, 1 mois, doses faibles :

	Surrén.	*Test.*	*Hypop.*	*Thyr.*	*Reins*
15 jours	16,4	0,45	1,3	29,3	0,52
1 mois.....	17,86	0,897	3,62	14,72	0,778
1 mois..... (test à l'I. 131)	15,3	0,975	2,2		0,775

(1) Les poids des surrénales, hypophyses et thyroïdes sont donnés en milligrammes ; ceux des testicules et des reins, en grammes.

Lot n° 2. — Sérum anti-thyroïdien, 2 mois, doses faibles :

	Surrén.	*Test.*	*Hypop.*	*Thyr.*	*Reins*
2 mois.....	11,6	1,066	7,02	19,31	0,868
2 mois..... (test à l'I. 131)	24,28	1,135	4,6		0,792

Lot n° 3. — Sérum anti-thyroïdien, 2 mois, doses faibles, propylthiouracile :

	Surrén.	*Test.*	*Hypop.*	*Thyr.*	*Reins*
2 mois.....	14,14	1,16	4,4	78,67	0,792

Lot n° 4. — Sérum anti-thyroïdien, 3 mois, doses faibles :

	Surrén.	*Test.*	*Hypop.*	*Thyr.*	*Reins*
3 mois.....	7,14	1,03	1,46	6,06	0,921
3 mois..... (test à l'I. 131)	7,07	1,116	1,85		0,875
15 jours	19,62	0,557	0,5	6	0,605

Lot n° 5. — Sérum anti-thyroïdien, 1 mois, doses moyennes :

	Surrén.	*Test.*	*Hypop.*	*Thyr.*	*Reins*
1 mois.....	7,6	0,875	1,5	7,15	0,77
1 mois..... (test à l'I. 131)	14,59	0,778	0,96		0,675

Lot n° 6. — Sérum anti-thyroïdien, 2 mois, doses moyennes :

	Surrén.	*Test.*	*Hypop.*	*Thyr.*	*Reins*
57 jours	25,8	0,705	2	12,1	0,768
57 jours ..... (test à l'I. 131)	23,4	1,027	5,15		0,925

Lot n° 7. — Sérum anti-thyroïdien, 3 mois, doses moyennes :

	Surrén.	*Test.*	*Hypop.*	*Thyr.*	*Reins*
3 mois.....	9,84	1,155	1,1	8,04	0,995
3 mois..... (test à l'I. 131)	12,65	0,996	0,825		0,861

Lot n° 8. — Sérum anti-thyroïdien, 1 mois, 1 cc (doses fortes) :

	Surrén.	*Test.*	*Hypop.*	*Thyr.*	*Reins*
1 mois.....	15,59	0,72	1,03	6,22	0,54
1 mois.....	18,18	0,435	0,87	11,125	0,8
1 mois..... (test à l'I. 131)	16,975	0,863	1,17		0,668

Lot n° 9. — Sérum anti-thyroïdien, 2 mois, doses fortes :

	Surrén.	*Test.*	*Hypop.*	*Thyr.*	*Reins*
2 mois.....	23,23	0,772	1,8	14,05	0,732
2 mois..... (test à l'I. 131)	21,09	0,892	3,5		0,922

Lot n° 10. — Sérum anti-thyroïdien, doses fortes, 3 mois.

	Surrén.	*Test.*	*Hypop.*	*Thyr.*	*Reins*
3 mois.....	15,2	1,118	1,44	7,1	0,8
3 mois..... (test à l'I. 131)	7,8	1,17	1		0,934

Lot n° 11. — Sérum anti-surrénal, 1 mois, doses faibles :

	Surrén.	*Test.*	*Hypop.*	*Thyr.*	*Reins*
15 jours	19,85	0,772	2,8	8	0,975
21 jours	12,2	0,325	2,5	8,6	0,575
21 jours	12,4	0,320	1,3	8,1	0,685
1 mois.....	14,52	0,691	2,83	10,2	0,752

Lot n° 12. — Sérum anti-surrénal, 2 mois, doses faibles :

	Surrén.	*Test.*	*Hypop.*	*Thyr.*	*Reins*
2 mois.....	15,7	1,15	3,38	17,28	0,88

Lot n° 13. — Sérum anti-surrénal, 2 mois, doses faibles, propyl-thiouracil.

	Surrén.	*Test.*	*Hypop.*	*Thyr.*	*Reins*
15 jours	23,28	0,68	3,84	45,3	0,713
21 jours	22,6	0,9	4,54	47,2	0,71
45 jours	29,1	0,86	6,1	62,4	0,868
2 mois.....	21,3	1,16	3,82	95,85	0,88
70 jours	17,4	1,005	3,06	115,1	0,86

Lot n° 14. — Sérum anti-surrénal, 3 mois, doses faibles.

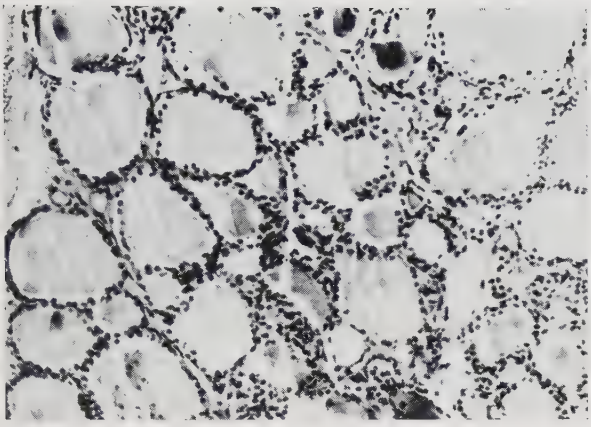
	Surrén.	*Test.*	*Hypop.*	*Thyr.*	*Reins*
3 mois.....	15,76	0,174	1,3	7,9	0,245
3 mois.....	20,98	0,163	2	7,43	0,345

On pourra remarquer, dans un même lot de rats, des variations pondérales. Nous pensons qu'elles sont dues aux variations de poids d'un animal à l'autre et appellent donc certaines corrections sur lesquelles nous reviendrons. Disons tout de suite que nous admettons que le poids des reins est invariable pour un animal donné, c'est donc lui qui nous a servi de chiffre de base.

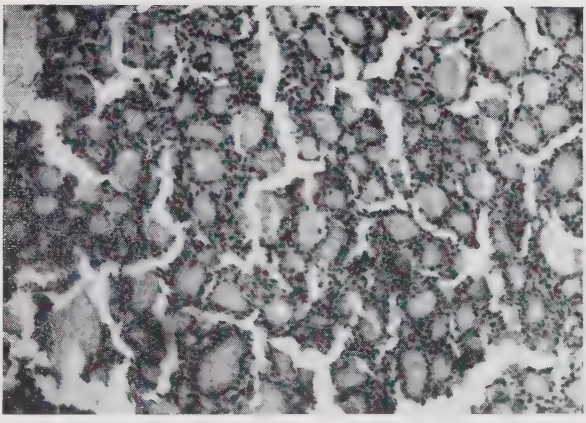
4. *Tests à l'Iode radio-actif* : Les résultats des dosages de fixation de l'Iode 131 par les thyroïdes des animaux soumis aux sérums anti-thyroïdiens sont les suivants (les chiffres sont les moyennes des pourcentages obtenus pour tous les animaux d'un même lot) :

Lot n° 1 ..... 14,56 %
Lot n° 2 ..... 35,5 %
Lot n° 4 ..... 28,37 %
Lot n° 5 ..... 22,14 %
Lot n° 6 ..... 35,05 %
Lot n° 7 ..... 27,06 %
Lot n° 8 ..... 24,35 %
Lot n° 9 ..... 31,65 %
Lot n° 10 ..... 44,8 %

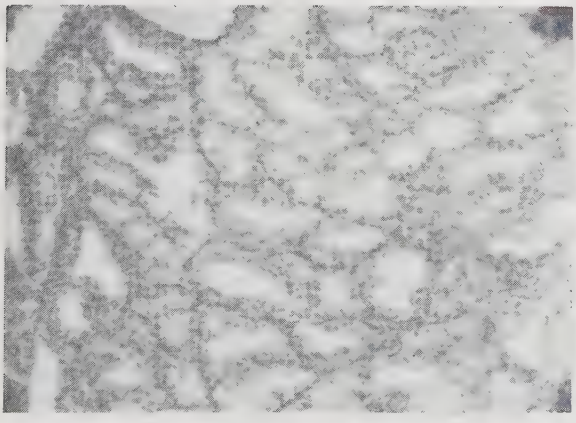
Un certain nombre d'animaux témoins étudiés en même temps nous ont donné des taux de fixation de 24, 26, 26,7, 30, 36,2, 34, 28,6 : soit en moyenne 29,48 %. Des rats étudiés dans les mêmes conditions au laboratoire (chiffres à paraître dans un travail ultérieur) ont donné un taux de 32,7 % : nous retiendrons donc comme taux normal, dans nos conditions d'expérimentation, le chiffre de 31,5 %.



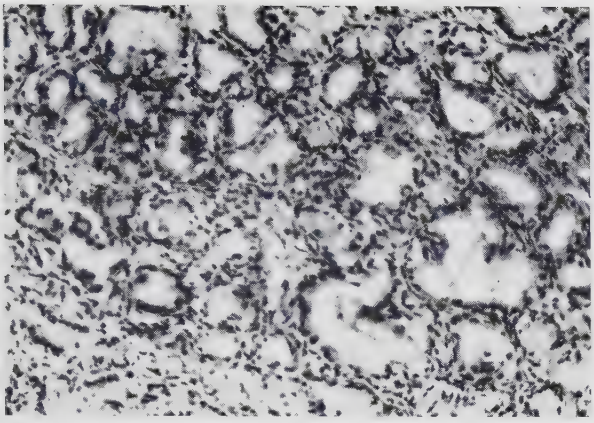
Rat témoin : corps thyroïde normal.
(coloration hématéine-éosine)



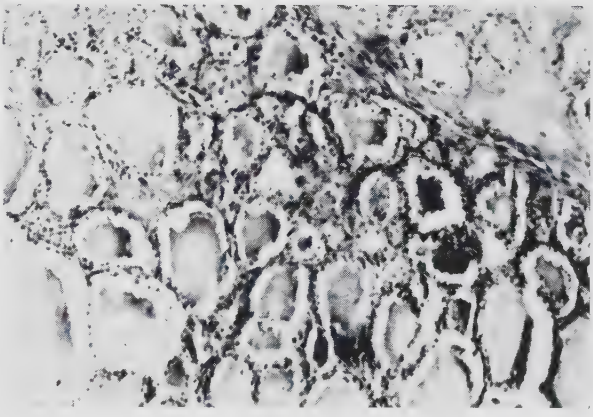
Corps thyroïde après trois mois de sérum anti-thyroïdien à doses fortes (coloration hématéine-éosine) : Destruction vésiculaire.



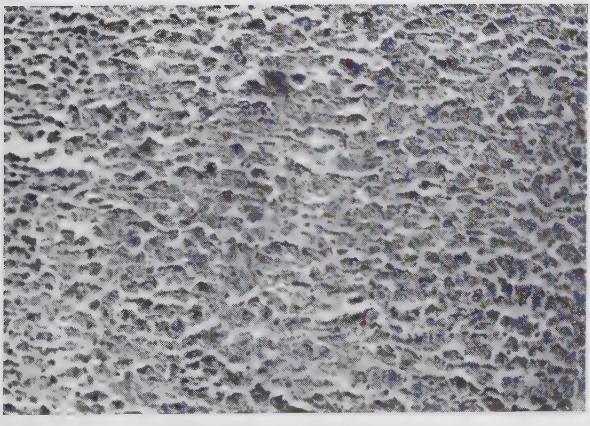
Rat témoin après propylthiouracile pendant un mois.
(coloration hématéine-éosine)



Corps thyroïde après deux mois de sérum anti-thyroïdien à doses fortes, avec propylthiouracile (coloration hématéine-éosine) : Vésicules petites, compactes.



Corps thyroïde après un mois de sérum anti-surrénal, à doses faibles (coloration hématéine-éosine) : Eclatement des îlots.



Surrénales après quinze jours de sérum anti-surrénal à doses faibles (coloration hématéine-éosine) : Perte de la distribution normale des couches.

5. *Résultats histologiques* : Ils seront exposés séparément pour les sérums anti-thyroïdiens et anti-surrénaux.

a) *Sérums anti-thyroïdiens* : L'examen histologique des corps thyroïdes montre, sur toutes les coupes, une image de repos fonctionnel net, plus ou moins intense selon la durée de l'expérimentation : faible au bout d'un mois, très intense après trois mois de traitement par des doses faibles de sérum. On constate une augmentation de la taille moyenne des vésicules, dont la charge en colloïde est abondante, et l'épithélium très aminci.

Les surrénales des animaux de ce lot sont plus difficiles à interpréter : on note une diminution relative de la charge lipidique après coloration au Soudan. Sur certaines coupes, il existe un état de congestion vasculaire médullaire très marquée.

Les doses moyennes de sérum donnent, sur les corps thyroïdes, des images de repos très intense, beaucoup plus marquées que précédemment. Les surrénales sont sensiblement identiques à celles des rats ayant reçu des doses faibles.

Avec les doses fortes de sérum, les corps thyroïdes sont beaucoup plus profondément perturbés : à côté des images de repos déjà signalées, on rencontre des tableaux de destruction vésiculaire très intense, avec éruption de la colloïde dans le stroma. Certaines coupes présentent un aspect un peu différent, avec amincissement de l'épithélium, prolifération des amas interstitiels qui rend l'image histologique voisine de celle du corps thyroïde du cobaye.

Sur les surrénales, on note sur certaines coupes une perte de distribution de la corticale. Par ailleurs, là encore, diminution de la charge lipidique.

Les rats ayant reçu en même temps du propylthiouracile ont des images intéressantes. Sur les corps thyroïdes, on ne retrouve pas l'image de la prolifération habituelle chez les

animaux soumis au seul propylthiouracile, mais une image de repos relatif, avec parfois desquamation épithéliale. L'action des sérums s'explicite surtout par l'absence d'aspect compact du parenchyme et la présence de vésicules de petit calibre, mais contenant de la colloïde.

Sur les surrénales, on retrouve l'aspect classique de diminution de la corticale ; par ailleurs, il n'y a pas de grosses modifications.

b) *Sérums anti-surrénaux* : Les surrénales présentaient une perte relative de la charge lipidique corticale, surtout au niveau de la zone réticulée. Certains rats, après seulement 15 jours de traitement, ont un aspect net de dégénérescence, avec dislocation des travées, et parfois cellules très mortifiées, presque en état de nécrose. Après trois mois de traitement, on ne retrouve plus sur les coupes la distribution classique des couches de la corticale.

Les rats soumis au thiouracile ont une corticale très réduite, et une médullaire relativement importante.

Corps thyroïdes : Nous avons été surpris de constater l'intensité des lésions thyroïdiennes, plus importantes que les lésions surrénales : les corps thyroïdes sont à un stade de repos plus ou moins intense, mais surtout on rencontre très fréquemment des images de transformation lymphoïde, avec compactisation des îlots.

Après propylthiouracile, la stimulation des antithyroïdiens de synthèse est nette, mais est loin d'atteindre l'intensité normale pour la date voulue ; de plus, il existe souvent une destruction vésiculaire, avec apparition de la fibrose de réorganisation.

Telles sont nos constatations expérimentales ; leur interprétation va maintenant nous occuper.

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Pendant le cours de nos travaux, nous avons eu connaissance de certaines recherches effectuées sur cette question.

C'est en partant de procédés analogues à ceux de BOGOMOLETZ, BARDACH, CONZE et leurs successeurs, que POMERAT et ANIGSTEIN (29, 30) ont obtenu des antisérums préparés chez le lapin à partir de suspensions de rate et d'os de souris et de rats (1946).

Leurs dosages furent effectués tant *in vitro* par une technique de déviation du complément qu'*in vivo* par l'étude de l'inhibition de la croissance de tissus embryonnaires correspondants. Toutefois, les résultats obtenus sur l'animal sont assez mal précisés (30).

En 1952, BAIOCCHI et BERENGO (3) publient les résultats obtenus chez le rat par des injections prolongées d'antisérum de lapin anti-thyroïde de rat. Mais leurs intentions sont différentes, car ces auteurs, au cours de travaux sur l'étio-pathogénie des thyroïdites (6), ont cherché à produire expérimentalement des images histologiques de fibrose thyroïdienne analogues à celles de la maladie de RIEDEL. Leurs techniques utilisent des corps thyroïdes de rats, et les anti-sérums sont titrés par déviation du complément. Les injections au rat cherchent à réaliser, d'une part un choc anaphylactique (le tableau histologique est alors celui d'un œdème conjonctif diffus), d'autre part une sclérose thyroïdienne (« cirrhose thyroïdienne »), par un traitement prolongé. Les auteurs ne décrivent pas de résultats fonctionnels endocriniens.

Otto-M. LILIEN, en 1954, publie sous le titre d'*Anticorps thyroïdiens spécifiques* (25) des résultats obtenus après une préparation identique des rats, pendant 15 jours à 1 mois. Il constate :

1° Au point de vue histologique, une desquamation des cellules épithéliales folliculaires, et insiste sur l'aspect de pycnose des noyaux ;

2° Au point de vue pondéral, diminution du poids des corps thyroïdes ;

3° Au point de vue de la fixation de l'iode radio-actif, aucune modification.

L'auteur insiste sur la spécificité des anticorps qu'il a obtenus.

Quels sont donc, en regard de ceux-ci, les résultats que nous avons obtenus ? Nous pouvons les résumer ainsi :

I. — Nous pensons pouvoir considérer comme certaine la production d'anticorps anti-thyroïdiens et anti-surrénaux par le lapin : en font foi les dosages *in vitro*. Les phénomènes de précipitation sont apparus de façon constante, et à des taux que nous avons jugés suffisants, étant donné que :

— les antigènes servant au titrage étaient utilisés purs ;

— les premières doses employées sur les rats ont montré l'efficacité des sérums, même dilués.

Par ailleurs, nous avons testé la spécificité des anticorps ; pour cela, le sérum anti-thyroïdien et le sérum anti-surrénal ont été respectivement mis en contact avec des extraits tissulaires de poumon, foie, rate, rein, hypophyse et testicule de rats normaux : nous n'avons obtenu de phénomènes de coagglutination que pour les extraits testiculaires, et seulement à des taux très faibles (1/2).

Il est à noter cependant que nous avons observé des phénomènes de coagglutination à des taux beaucoup plus importants, entre les sérums anti-thyroïdiens et anti-surrénaux : le sérum anti-thyroïdien agglutine l'antigène surrénal

au 1/40, et inversement le sérum anti-surrénal et l'antigène thyroïdien précipitent au 1/20 : peut-être ce résultat nous permettra-t-il de comprendre d'autres effets sur l'animal.

II. — Rappelons qu'il n'a été constaté aucune action appréciable sur l'*état général* des animaux, non plus que sur la croissance de jeunes rats.

III. — Les *résultats pondéraux* sont plus difficiles à interpréter. Il est en effet assez difficile d'obtenir, chez le rat, des chiffres témoins auxquels on puisse rapporter les résultats après traitement : interviennent surtout le poids de l'animal, les conditions dans lesquelles il a été tué, les techniques de pesée. Les différentes techniques données par les auteurs pour connaître les poids normaux (Libby (24), Kelly (19), Webster, Liljegreen, Zimmer (40), paraissent difficilement applicables (28). Nous avons retenu que le poids des reins était à peu près constant pour un animal donné (Webster, 40), et c'est à lui que nous avons rapporté les autres chiffres : il devient ainsi possible de dresser une courbe simple donnant le poids des autres glandes en fonction du poids des reins : cependant, cette courbe, que nous avons pu vérifier avec quelque exactitude pour les testicules, paraît moins précise pour les autres endocrines. Nous retiendrons que, en moyenne, pour nos animaux :

une thyroïde normale pèse ..... 7 à 8 mmgr
une hypophyse normale pèse .... 1,5 à 2 mmgr
un testicule normal pèse ..... 0,650 à 0,8 gr
(poids après déshydratation des pièces).

Une surrénale, pesée après le seul passage dans le formol, et séchage de 15 minutes à l'air, pèse 8 mmgr (rats mâles uniquement).

Nous devons nous expliquer ici sur les techniques de pesées que nous avons adoptées : toutes les endocrines de nos animaux étant pesées après déshydratation par passage dans la série des bains histologiques, il était normal que les

surrénales soient également déshydratées ; c'est pour cette raison que nous les avons laissé sécher 15 minutes après la sortie du formol. Ce délai, choisi arbitrairement, a été le même pour toutes nos expériences.

Nous pensons expliquer ainsi les différences entre nos chiffres et ceux donnés par BERTHARION (7) (14 mmgr, aussitôt après la sortie du formol) par VELLEY et ASTOIN (37) (28 mmgr pour les deux surrénales, sans précisions sur le moment de la pesée).

Nous avons nous-même observé qu'une exposition d'une heure à l'air réduisait de plus de moitié le poids de la surrénale, après la sortie du formol.

Toutes les autres glandes sont pesées dès la sortie du bain de xylol.

Par rapport à ces normes, nos résultats sont les suivants :

I. *Sérum anti-thyroïdien.*

a) *Les doses faibles* (1/10 cc) n'entraînent guère de modifications des surrénales, pas plus que des hypophyses ou des testicules. Les corps thyroïdes sont normaux ou légèrement hypertrophiés : 14 mmgr. Nous noterons dès maintenant que chez les animaux du 3e lot, ayant reçu du propyl-thiouracil, le sérum anti-thyroïdien ne paraît pas empêcher l'augmentation pondérale due au premier traitement, pour les thyroïdes. Les testicules et surrénales des rats de ce lot sont un peu moins lourds que ceux des autres animaux, en accord avec les constatations de nombreux auteurs : RAGSOD (31), ZARROW et MONEY (42), DEANE et GREEP (14), GLOCK (15), KOWALESKI et BASTENIE (21), ont déjà rapporté l'atrophie du cortex surrénal produite par les anti-thyroïdiens de synthèse, atrophie portant surtout sur la couche androgène et s'accompagnant de modifications physiologiques (diminution de la résistance au froid). Il nous a semblé que les testicules étaient, eux aussi, légèrement atrophiés.

b) *Les doses moyennes* (1/2 cc) donnent des résultats à peu près semblables, mais ici, il n'y a aucune augmentation de poids des corps thyroïdes.

c) *Les doses fortes* (1 cc) ne modifient ni les testicules, ni les hypophyses. Elles paraissent augmenter un peu le poids des surrénales ; les corps thyroïdes sont normaux ou légèrement atrophiés.

II. *Sérum anti-surrénal.*

Il donne une augmentation de poids constante des surrénales ; cette augmentation, nette dès les premiers mois, paraît augmenter encore au deuxième, puis régresser. On ne note pas d'action sur le poids des hypophyses et des testicules, mais les thyroïdes paraissent un peu hypertrophiées. Les résultats déjà signalés sont retrouvés chez les animaux soumis au propylthiouracil (lot n° 13).

IV. Au point de vue de la fixation de l'Iode 131.

Les rats ont été, on l'a vu, testés après traitements de 1, 2, 3 mois par les sérums anti-thyroïdiens. Les doses utilisées (100 microcuries), et surtout le court laps de temps qui s'écoulait entre l'injection de radioiodure et la mort de l'animal a permis d'éviter les accidents signalés par Gorbman (16) avec des doses élevées et prolongées.

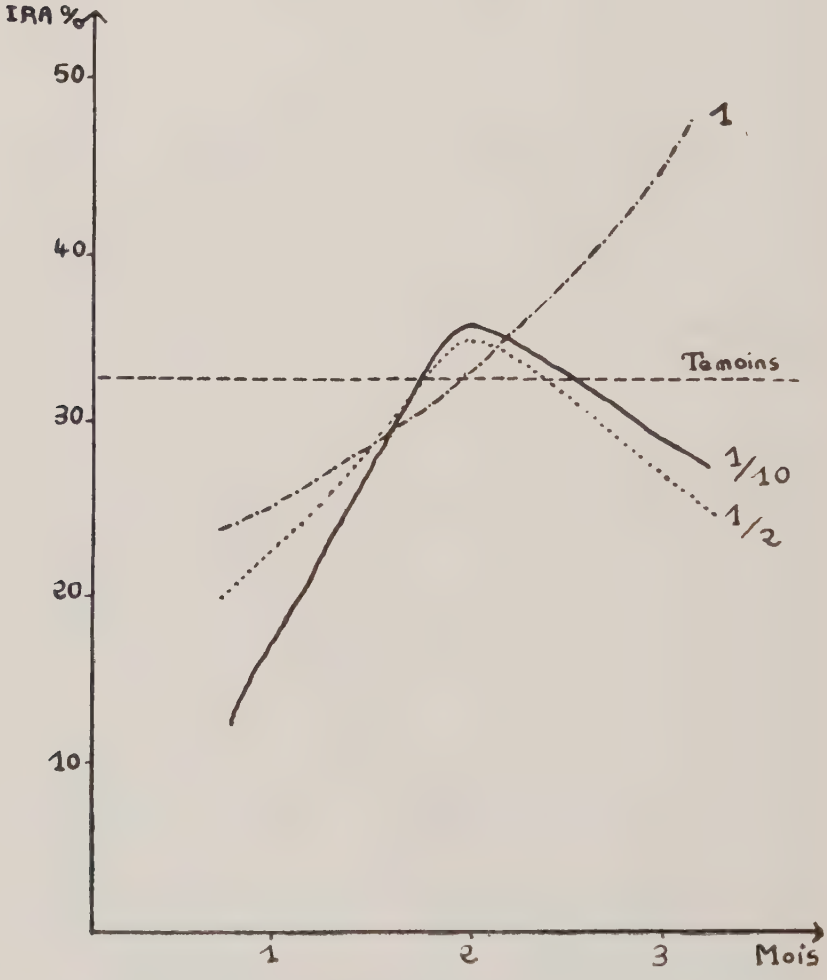
Par rapport aux rats témoins, il est possible de dire que :

— Les rats soumis aux *doses faibles* de sérums, et ceux soumis aux doses moyennes, avaient dans l'ensemble une fixation inférieure, ou au plus égale à celle des rats témoins ;

— Les rats soumis aux *doses fortes* accusent une fixation abaissée en début de traitement, normale au bout de deux mois, et très augmentée (44 %) au bout de trois mois;

— La *durée* de l'expérimentation est en effet un facteur déterminant : la courbe ci-dessous, qui donne les taux de

fixation en fonction du temps et des doses, montre qu'il y a toujours une hypofixation nette au bout d'un mois de traitement et un pourcentage normal au bout de deux mois, quelles que soient les doses de sérum. Par contre, après trois mois, la fixation est abaissée par les doses moyennes et faibles, et exagérée par les doses fortes.



Courbe des taux de fixation de l'IRA en fonction du temps et des doses après traitement par les sérums anti-thyroïdiens.

V. Les constatations *histologiques* sont on l'a vu, très nettes.

— Les sérums anti-thyroïdiens mettent, dans l'ensemble, les corps thyroïdes au repos, et les doses fortes donnent même une destruction vésiculaire, ceci aussi bien chez les rats normaux que chez ceux soumis au propylthiouracile. Ils ont, d'autre part, une certaine action sur les surrénales, en provoquant une perte de la charge lipidique normale ;

— Les sérums anti-surrénaux perturbent les surrénales qu'ils paraissent épuiser, et parfois même désorganiser de façon plus ou moins complète. Mais ils ont également un effet certain sur les corps thyroïdes, qui sont au minimum mis au repos, et au maximum le siège d'une transformation de type lymphoïde très marquée. Là encore, les anti-thyroïdiens de synthèse n'empêchent pas l'action des sérums.

Nos résultats expérimentaux sont donc nets, tant pour le dosage des sérums *in vitro* que par l'action sur l'animal, au point de vue du poids des endocrines, de leur structure histologique et de la fixation du radio-iode par les thyroïdes des rats traités. Comment peut-on confronter ces résultats et quelles conclusions est-il possible d'en tirer ?

A) *Les sérums anti-thyroïdiens*, employés à doses faibles, mettent le corps thyroïde au repos ; à doses fortes, ils ont tendance à créer des lésions destructrices. Le poids des thyroïdes est normal ou un peu abaissé. Les surrénales sont assez peu perturbées : il semble donc que, dans l'ensemble, les lésions aillent dans le sens d'un hypofonctionnement.

Les tests à l'iode radio-actif vont dans le même sens, avec une fixation, dans l'ensemble, diminuée. Les taux de fixation élevés obtenus avec des doses fortes et prolongées de sérum anti-thyroïdien ne fournissent aucun argument opposé,

puisqu'ils correspondent seulement à une affinité exagérée des cellules thyroïdiennes pour l'iode circulant, sans préjuger de la phase sécrétoire de ces cellules.

Par ailleurs, on a vu que le propylthiouracile n'empêchait pas l'action des sérums anti-thyroïdiens, puisque les thyroïdes des rats soumis à ce traitement ne présentent pas l'état d'activité que l'on devrait en attendre. A l'inverse, il est certain que les sérums n'empêchent pas non plus les effets du propylthiouracile sur la surrénale, puisque nous avons retrouvé les aspects classiques décrits par ZARROW et MONEY (42), KOWALESKI et BASTENIE (21), GLOCK (15) chez tous nos animaux.

Sur le plan des inter-actions thyroïde-surrénales, DEANE et GREEP (14) ont décrit les modifications surrénaliennes dans l'hyper et surtout l'hypothyroïdie expérimentales : dans ce cas en particulier, il y aurait une diminution de hauteur de la couche fasciculée. Si nos sérums modifient l'équilibre thyroïdien dans le même sens, il deviendrait possible d'expliquer certaines modifications de nos surrénales, et ceci en accord avec les travaux de RAGSOD (31).

Quant aux constatations de WALLACH et REINEKE (39), qui trouvent des modifications de l'acide ascorbique du cortex surrénal sous l'effet d'injections de thyroxine, elles ne sont faites que dans un seul sens, différent du nôtre : nous n'essaierons donc pas de les discuter.

D'un point de vue purement thyroïdien, nos résultats diffèrent sensiblement de ceux de BERENGO (3) : les tableaux de sclérose thyroïdienne qu'il décrit n'ont été retrouvés chez nos rats... qu'avec les sérums anti-surrénaux ; nous reviendrons sur ce point. D'autre part, l'état de choc anaphylactique qu'il produit par injections de 1/10 cc de sérum au 1er, 4^{e}, 7^{e}, 10^{e} jour, puis injection de rappel de 1 cc par voie intra-veineuse au 40^{e} jour fait appel à une technique très différente de la nôtre. En tout état de cause, les quan-

tités de sérum (1/10 cc par injection), les rythmes d'injections sont assez différents pour expliquer la divergence des résultats.

LILIEN (25), lui, arrive à des états de destruction : mais, là encore, les rats ne reçoivent que pendant 15 jours à un mois les sérums. Les doses employées interviennent également : pour nous, il s'agit là d'un point capital : les doses paraissent agir selon des phénomènes de sommation, les résultats étant d'autant plus marqués que les doses sont plus importantes et plus prolongées : le mode d'action doit donc être déjà, *a priori*, différent de celui des sérums cyto-toxiques de BOGOMOLETZ et de ses successeurs.

B) *Les sérums anti-surrénaux* augmentent nettement le poids des surrénales, et réalisent une image histologique d'épuisement relatif, en particulier cortical. L'étude du poids des surrénales dans le temps montre une hypertrophie marquée dès le début, maximum vers 2 mois, puis un peu moins importante : tout se passe comme si les surrénales réagissaient par une hypertrophie immédiate, puis s'épuisaient dans le temps.

Quant aux lésions thyroïdiennes, on a vu qu'elles étaient massives, réalisant des images de transformation lymphoïde ; il nous manque les tests fonctionnels des thyroïdes ainsi perturbées : VERZAR (38) a décrit une baisse du taux de fixation de l'Iode 131, sous l'action des extraits surrénaux et de la cortisone, avec à l'inverse une hyperactivité thyroïdienne chez les animaux surrénalectomisés ; des faits identiques sont rapportés par RAWSON, KRAINTZ, KIRSHNER, MONEY (32) : nous pouvons donc nous demander si les perturbations surrénales que nous avons observées ne peuvent pas expliquer certaines modifications au niveau des corps thyroïdes.

De leur côté, BASTENIE et KOWALESKI (22), étudiant l'action de l'A.C.T.H. et de la cortisone sur la fonction

thyroïdienne chez le rat, admettent un antagonisme direct entre les hormones surrénales et la thyroxine ; mais le test de production calorique qu'ont employé ces auteurs fait intervenir d'autres facteurs que nos expériences ; on peut donc difficilement en tirer argument.

On voit donc combien est complexe le problème, du fait des interactions endocriniennes, même sur le plan expérimental : les modifications à distance doivent-elles être interprétées comme une action directe, ou comme secondaires à une perturbation de l'équilibre endocrinien normal ? Il paraît impossible de résoudre totalement ce problème, dans l'état actuel de nos connaissances sur la question. Nous ignorons tout, en particulier, de la nature exacte des anticorps obtenus, et des modifications cyto-chimiques profondes qu'ils peuvent produire sur les récepteurs.

***

Nous sera-t-il permis, cependant, de hasarder quelques hypothèses sur le mode d'action des sérums antihormonaux ?

1. — Bogoroch et Timiras (9), Williams, Jaffe et Kemp (41) ont étudié l'action de stress expérimentaux sévères sur la fonction thyroïdienne, étudiée en particulier avec l'Iode 131 chez le rat : ils trouvent tous une élimination exagérée de l'iode et une fixation thyroïdienne abaissée ; est-il possible d'admettre que nos sérums se comportent comme un agent agressif pour l'organisme ? Nous ne le pensons pas, car les constatations des auteurs cités font intervenir des stress importants (coups répétés sur le corps de l'animal, travail musculaire allant jusqu'à l'épuisement) et nos sérums ne pouvaient réaliser que des agressions très minimes, espacées dans le temps ; rien ne prouve, d'ailleurs, que les anticorps aient un quelconque pouvoir stressant vis-à-vis de l'organisme en général.

2. — Agissent-ils, dans une certaine mesure, comme les sérums anti-réticulo cyto-toxiques, du type Bogomoletz ? Une des explications proposées (4) pour l'action de ces sérums, faisait intervenir les phénomènes d'allergie : pour Delaunay, Lasfargue et Lebrun, les anticorps utilisés, modifiant l'équilibre allergique de l'organisme, produisaient les manifestations constatées, en particulier sur le plan clinique (augmentation de la vitesse de cicatrisation des plaies, action sur les terrains sensibilisés, asthmatiques et autres). Les choses sont-elles comparables pour les sérums anti-thyroïdien et anti-surrénal ? Berengo (3) a bien réalisé des états de choc anaphylactique, mais on a vu que son protocole était volontairement dirigé dans ce sens, par une préparation de l'animal puis une injection massive de rappel par voie intra-veineuse : on peut donc interpréter les tableaux d'œdème qu'il a observés comme un choc protéique, localisé, sur un organe préparé. Nous ne pensons pas que les phénomènes soient analogues dans les autres cas, car les doses paraissent agir par effet de sommation, en ajoutant leurs effets, les résultats étant proportionnels aux doses reçues par l'animal.

Un point nous paraît d'ailleurs évident : il entre dans la définition des sérums de Bogomoletz qu'ils ont une action stimulante à faible dose, et une action nocive à forte dose. Même en admettant que nos actions destructrices sont du même ordre que celles des sérums anti-réticulaires, nous n'avons jamais observé d'effets de stimulation endocrinienne.

3. — Bardach, après Bogomoletz, voyait dans les réactions de l'organisme aux sérums anti-réticulo cyto-toxiques, le résultat d'une réaction en chaîne (4), possible du fait de l'ubiquité du système réticulo-endothélial et de la présence de ces éléments dans la plupart des organes du corps. Il est donc évident qu'un mécanisme analogue ne peut être soupçonné dans notre cas, car les organes « récepteurs »,

thyroïde ou surrénale sont, par définition, localisés et très différenciés.

4. — Nous serons donc d'accord avec BERENGO (3), RIBEYRE (33), pour voir dans les phénomènes observés des manifestations du conflit antigène-anticorps : puisque les anticorps ont été effectivement obtenus, qu'ils peuvent être titrés *in vitro*, il paraît très vraisemblable que ce sont eux qui agissent dans l'organisme. Leur point d'impact devrait, logiquement, être la glande à partir de laquelle ils ont été préparés : de fait, on trouve bien des modifications importantes à leur niveau. Les autres constatations, sur les autres endocrines, sont-elles le résultat de perturbations endocriniennes, difficiles à systématiser ? Certains auteurs penchent dans ce sens. Personnellement, nous aimerions voir dans l'action des anticorps des manifestations de leur spécificité, l'action étant particulière à l'organe en cause, et proportionnelle aux doses, ainsi que l'a vérifié l'expérimentation : les sérums agissent directement par les molécules antigéniques qu'ils apportent.

Cependant, cetaines co-agglutinations obtenues *in vitro*, en particulier entre les sérums anti-surrénaux et les extraits thyroïdiens, nous ont amené à nous demander si cette spécificité ne pouvait pas être étendue à des corps de structure chimique voisine : n'est-il pas possible que les anticorps anti-surrénaux en particulier, préparés à partir de surrénales entières, aient à la fois leur action spécifique sur la surrénale, et, par les anticorps anti-médullo-surrénaux, une action sur la thyroïde, certains éléments hormonaux de celle-ci ayant une formule chimique qui contient, tout comme l'adrénaline, un noyau cyclique à six atomes de carbone ? Les anticorps auraient alors une action assez univoque, les molécules agissant, comme nous l'avons dit, directement sur le ou les récepteurs, le peu d'efficacité des sérums anti-thyroïdiens sur les surrénales s'expliquant par le fait que les anticorps anti-thyroïdiens, « moulés » sur les

extraits de cette glande, ne correspondent pas, quant à eux, à la structure chimique des hormones surrénales. L'action ne pourrait se faire que dans un seul sens, celui où les anticorps peuvent trouver le seul cycle sur lequel ils sont capables de se fixer.

Ce ne peut être là qu'une hypothèse. Nous ne nous leurrons pas sur le caractère incomplet de notre travail. Nous avons voulu apporter avant tout un fait expérimental qui paraît indiscutable, la voie reste ouverte à toutes les recherches ; des travaux sont d'ailleurs actuellement en cours au Laboratoire de Pathologie Générale et Expérimentale, pour essayer de résoudre tous les problèmes qui restent posés.

CONCLUSIONS

I. — Nous avons préparé, à partir de surrénales et de thyroïdes fraîches de rats, et par injection au lapin, des sérums de lapin contenant des anticorps anti-thyroïde et anti-surrénale de rat.

Ces anticorps peuvent être titrés *in vitro* par une technique de précipitation directe ; ils précipitent à des taux de 1/20 à 1/40.

II. — 200 rats blancs mâles ont été ensuite traités avec ces sérums ; ils ont été divisés en plusieurs lots :

— sérum anti-thyroïdien à doses faibles (1/10 cc), moyennes (1/2 cc) et fortes (1 cc), pendant un délai de 1, 2, 3 mois selon les cas ;

— Sérum anti-surrénal à doses faibles (1/10 cc), pendant 1, 2, 3 mois ; certains animaux des deux groupes ont reçu en outre, pendant le traitement, du propylthiouracile.

III. Les résultats sont jugés sur l'état général des animaux, les modifications pondérales de leurs glandes endocrines, la fixation d'iode radio-actif par la thyroïde (pour les rats soumis au sérum anti-thyroïdien), enfin l'aspect histologique des glandes, en fin de traitement.

IV. — Nous avons constaté que : les sérums anti-thyroïdiens amènent une légère atrophie pondérale des thyroïdes, une perturbation de l'image histologique pouvant aller jus-

qu'à la destruction des vésicules, une fixation de l'iode 131 dans l'ensemble abaissée. Ils ne paraissent pas avoir d'action importante sur les surrénales.

Les sérums anti-surrénaux augmentent nettement le poids des surrénales ; ils produisent un certain hypofonctionnement histologique ; ils ont d'autre part une action très importante sur les corps thyroïdes, dans lesquels ils provoquent des transformations histologiques massives.

L'action des sérums n'est pas empêchée par les antithyroïdiens de synthèse.

V. — Nous pensons pouvoir interpréter nos résultats comme la conséquence de l'action directe des anticorps injectés, et du conflit antigène-anticorps, au sein des organes intéressés. Le mode d'action précis nous échappe cependant encore.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes ; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
R. SIGALAS.

Vu :
Le Président du Jury,
R. SARIC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 7 Juillet 1956

Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aubertin (E.). — « Le sérum de Bogomoletz » (*J. Méd. Bordeaux*, 1950, **12**, 825).
2. Aubertin (E.). — « Le sérum de Bogomoletz » (*J. Méd. Bordeaux*, 1949, **1**, 21).
3. Baiocchi (J.), Berengo (A.). — « Tireopatie sperimentale prodotta nel ratto da antiseri di coniglio versa la tïroide del ratto » (*I quaderni dell'allergia*, 1952, **10**, 4).
4. Bardach (M.). — « Le sérum orthobiotique » (*Instantanés Médicaux*, 1950, **4**, 78).
5. Bauer (J.). — « Serologic antibodies against hormons » (*J. of Amer. Med. Ass.*, 1947, **109**, 1442).
6. Berengo (A.). — *Il problema etio patogenetico dell tiroidite* (1 vol., Tip Chicchini, Torino, 1954).
7. Bertharion (G.). — *Recherches sur le pouvoir antiphlogistique de l'I.N.H.* (thèse, Bordeaux, 1954, nº 111).
8. Bogomoletz (A.-A.). — « Sérum cyto-toxique anti-réticulaire comme agent de thérapeutique pathogénique » (*Pr. Méd.*, 1946, **55**, 766).
9. Bogoroch (R.), Timiras (P.-S.). — « Response of the thyroid gland of rat to severe stress » (*Endocrinology*, 1951, **49**, 548-556).
10. Boivin (A.), Delaunay (A.). — « A propos du centenaire de Metchnikoff » (*Pr. Méd.*, 1945, **17**, 217-218).
11. Camus (J.-L.), Couturier (S.), Pettinaroli (M.), Monsaingeon (A.). — « Documents sur le blocage des cortico-surrénales par la cortisone, en conditions normales et pathologiques » (*Sem. Hôp. Paris*, 1954, 3-11-1954).

12. Conze (H.), Iline (V.), Colas (R.), Touplain (S.). — « Notes pratiques sur le sérum de Bogomoletz » (*Fr. Méd.*, 1949, **1**, 9).

13. Coppo (M.), Berengo (A.). — « La tireopatie cosidette minore. Relazione al i congress. naz. sulle malattie della tiroide » (Aosta, 1951). *In « Le Tireopatie » a cura dell'ordine mauriziano* (Tip. Chicchini, Torino, 1951).

14. Dean (H.-W.), Greep (O.-R.). — « Cytochemical study of adrenal cortex in hypo and hyperthyroidism » (*Endocrinology*, 1947, **41**, 243-257).

15. Glock (E.-G.). — « Thiourea and the supra renal cortex » (*Nature*, 1945, **158**, 508).

16. Gorbman (A.). — « Functional and structural changes consequent to high dosages of radio-active iodine » (*J. of Clin. Endocrin. and Met.*, 1950, **10**, 1177).

17. Kabat (E.), Wolf (A.), Bezer (A.-E.). — « The rapid production of acute disseminate encephalomyelitis in Rhesus monkeys by injection of heterologous and homologous brain tissue » (*J. Exp. Med.*, 1947, **85**, 117).

18. Kavelti (P.). — « Studies on the pathogenesis of glomerulonephritis : production of glomerulonephritis in rats by means of auto-antibodies against kidneys » (*Arch. Path.*, 1945, **40**, 158).

19. Kelly (J.-F.). — « Observations on the calculation of the thyroid weight, using empirical formulae » (*J. of Clin. Endocrin. and Met.*, 1954, **14**, 26).

20. Kin (R.). — « Ueber die anti-thyroidale substanz im serum » (*J. of Chosen Med. Ass.*, 1938, **28**, 22).

21. Kowaleski (K.), Bastenie (P.). — « Effets du propylthiouracile sur l'activité androgène de la surrénale de la rate » (*Ann. Endocrin.*, 1950, **11**, 284-287).

22. Kowaleski (K.), Bastenie (P.). — « Observations sur l'action anti-thyroïdienne de l'A.C.T.H. et de la cortisone chez le rat » (*Ann. Endocrin.*, 1951, **12**, 615-620).

23. LEATHEM (S.-H.). — « The anti-hormon problem in endocrine therapy » (*Rec. Progress in hormon research.*, 1949, **4**, 158).

24. LIBBY (R.-C.). — « Empirical formulae for the estimation of thyroid weight » (*J. of Clinical End. and Met.*, 1954, **14**, 10-1265).

25. LILIEN (O.-M.). — *Anticorps thyroïdiens spécifiques* (C. R. Soc. Biol., 1954, **10**, 1572-1573).

26. MARCHUK (P.-D.). — « Préparation du sérum anti-réticulaire cyto-toxique de Bogomoletz » (*Pr. Méd.*, 1946, **55**, 766).

27. NEUZIL (E.). — *Réactions de précipitation antigène-anticorps* (1 vol., Drouillard, Bordeaux, 1948).

28. PAESI (F.-J.-A.), HOOGSTRA (M.-J.). — « Factors which determine the weight of the uterus, adrenals and hypophysis in the adult rat » (*Acta Endocrin.*, 1955, **20**, 272-275).

29. POMERAT (C.-M.), ANIGSTEIN (C.). — « Antiserums : Reticulo Endothelial immun serum ; its action on spleen in vitro » (*Texas Rep. Biol. and Med.*, 1945, **3**, 545-557).

30. POMERAT (C.-M.), ANIGSTEIN (C.). — « Anti reticular immun serum » (*Sciences*, 1944, **100**, 456).

31. RAGSOD (M.). — « Effects of thyroidal stimulation, in variables conditions of doses and temperature, on the adrenals » (*J. of Endocrin.*, 1950, **71**, 82-86).

32. RAWSON (R.-W.), KRAINTZ (L.), KIRSHNER (L.), MONEY (W.-L.). — « Effects of adrenal and gonadal products on the weight and radioiodine uptake of the thyroid gland in the rat » (*J. of Clinical Endocrin. and Met.*, 1950, **20**, 1282).

33. RIBEYRE (P.). — *La serotherapie tissulaire : Etude du sérum de lapin anti-placenta humain* (thèse, Bordeaux, 1952, n° 155).

34. ROSEN (S.-H.), MARINE (D.). — « Immunity to iodothyroglobulin does not affect its physiological action » (*Amer. Journ. Physiol.*, 1937, **120**, 121).

35. SIRE (J.). — *De la fixation de la thyreo-stimuline hypophysaire par le système réticulo-endothélial* (thèse, Bordeaux, 1954, n° 106).

36. Van de Velde (J.). — « Effets du traitement par les sérums anti-thyroïdiens » (*Rev. Belg. Science Méd.*, 1939, **11**, 856).

37. Velley (G.-C.), Astoin (M.). — *Variations pondérales des surrénales au cours de la cicatrisation des plaies chez le rat* (C.R. Soc. Biol., 1954, **19-20**, 1567).

38. Verzar (F.). — « Effets des hormones surrénales sur la fonction du corps thyroïde, étudiée avec l'Iode 131 » (*Helv. Phys. Acta*, 1951, **9**, 214-221).

39. Wallach (P.), Reineke (E.-P.). — « Effects of varying levels of thyroidal stimulation on ascorbic acid content of adrenal cortex » (*Endocrinology*, 1949, **41**, 75-82).

40. Webster (S.-H.), Liljegreen (E.-J.), Zimmer (D.-J.). — « Organ body weight ratios for livers, kidneys, spleen of albino rat » (*Am. Journ. of Anat.*, 1947, **81**, 477).

41. Williams (R.-H.), Jaffe (H.). — « Effect of a severe stress on the thyroidal function » (*Amer. Journ. Physiol.*, 1950, **159**, 291).

42. Zarrow (M.-X.), Money (W.-L.). — « Involution of adrenal cortex of rats treated with thiouracil » (*Endocrinology*, 1949, **44**, 345-359).

Impr. Samie Bordeaux — Dépôt légal N° 15.604 — 3e Trimestre 1956